

Amino alkyl 2,6-dialkyl-4-aryl-1,4 dihydropyridine-3, carboxylates**Publication number:** JP49108082**Publication date:** 1974-10-14**Inventor:****Applicant:****Classification:**

- international: A61K31/443; A61K31/455; A61P9/08; A61P9/10;
A61P9/12; C07D211/90; C07D405/04; A61K31/4427;
A61K31/455; A61P9/00; C07D211/00; C07D405/00;
(IPC1-7): C07D29/40

- european: C07D211/90

Application number: JP19730020423 19730220**Priority number(s):** JP19730020423 19730220

Report a data error here

Abstract not available for JP49108082

Abstract of corresponding document: **BE811324**

Cpds. (I) (where R is H or alkyl; R1 and R2 are alkyl; R3 is opt. substd. phenyl or aralkyl; R4 is H or alkyl; A is alkylene; R5 is alkyl, alkoxy opt substd. by alkoxy or and R6 is NO2 or CF3) are prepd. from benzaldehyde. R2 COCH2COON-NR3R4 and R1 C/NHR); CHC OR5 or from pdts. prepd. by reacting two of the starting material with the third. Thus (I. R = H, R1 = R2 = Me, R3 = PhCH2 R = Me, R5 = iso PrO and R6 = 3.NO2) is prepd from beta-(N benzyl-N-methylamino)ethyl acetoacetate, isopropyl beta-aminocrotonate are 3-nitro benzaldehyde.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



① 日本国特許庁
公開特許公報

特 許 願

昭和48年2月20日

特許庁長官 三宅幸夫殿

1. 発明の名称 新規1,4-ジヒドロピリジン誘導体の製法
2. 発明者
住所 神奈川県横浜市港北区錦ヶ丘8の1
氏名 岩波 勝 (他1名)
3. 特許出願人
住所 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1
名称 山之内製薬株式会社
代表者 渡邊 順平
4. 代理人
住所 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1
氏名 山之内製薬株式会社 特許部

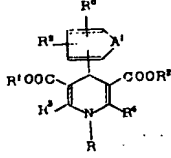
⑪特開昭 49-108082
⑬公開日 昭49.(1974)10.14
⑭特願昭 48-20423
⑮出願日 昭48.(1973)2.20
審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号	⑫日本分類
7169 44	16 E 431.1
7128 44	16 E 451.1
7306 44	16 E 462
7043 44	20 B 4

明 細 書

1. 発明の名称 新規1,4-ジヒドロピリジン誘導体の製法
2. 特許請求の範囲

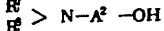
1. 一般式



(式中Rは酸素原子で中断されることもあるアルキル基、又はアルカノイル基を、R¹~R⁶は同一又は異つてアルキル基、R⁷及びR⁸は同一又は異つて水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ジアルキルアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アルキルスルホニル基又はアジド基を、A¹は酸素原子、イオウ原子、ビニレン基、又は-N=OH-基を意味する。以下同様)

以下同様)
で示される1,4-ジヒドロピリジン誘導体と

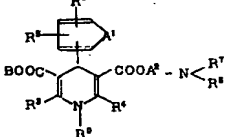
一般式



(式中Rは水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を、R⁷はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を意味する。但し、R⁷とR⁸とは窒素原子と共に異項環基を形成してもよい。A²は直鎖又は分岐状アルキレン基を意味する。以下同様)

で示されるアミノアルコールと反応させ、ついで所望により酸性加水分解させることを特徴とする

一般式

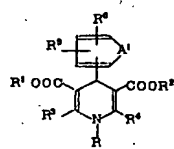


(式中BはR⁷又はR⁸ > N-A²基を、R⁹は水素原子、酸素原子で中断されることもあるアルキル基、又はアルカノイル基を意味する)

で示される1,4-ジヒドロピリジン誘導体及びその酸付加塩の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式 (I)



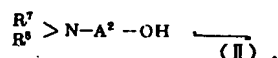
(I)

(式中 R は酸素原子で
中断されることもある
アルキル基又はアルカ
ノイル基を、R¹ ~ R⁴ は同
一又は異つてアルキル

基を、R⁵ 及び R⁶ は同一又は異つて水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ジアルキルアミノ基、水酸基、アルコキシ基、アルキルスルホニル基又はアジド基を、

A¹ は酸素原子、イオウ原子、ビニレン基又は -CH=N 基を意味する。以下同様)

で示される 1,4-ジヒドロピリジン誘導体と、
一般式 (II)



(式中 R⁷ は水素原子、アルキル基、アリール基又はアラルキル基を、R⁶ はアルキル基、アリール基又はアラルキル基を、意味する。但し R⁷ と R⁶

本願化合物において基 R としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、等のアルキル基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、等のアルコキシアルキル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等のアシル基等が挙げられる。

基 R¹ ~ R⁴ としては同一又は異つてメチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。基 R⁵ 及び R⁶ としては同一又は異つて水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基又はアジド基等が挙げられる。

R⁷ 及び R⁶ のアルキル基としてはメチル基、エチル基、イソプロピル基等がアリール基としては例えばフェニル基がアラルキル基としてはベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

R⁷ と R⁶ とが酸素原子と一体となつて形成する

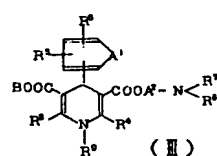
とは酸素原子と共に異項環基を形成してもよい。

A² は直鎖又は分岐状アルキレン基を意味する。

以下同様)

で示されるアミノアルコールとを反応させ、ついで所望により酸性加水分解することとを特徴とする

一般式 (III)



(III)

(式中 B は R⁷ 又は R⁶ >
N-A²-基を、R⁶ は水素
原子、酸素原子で中断
されることもあるアル
キル基又はアルカノイ

ル基を意味する。以下同様)

で示される 1,4-ジヒドロピリジン誘導体及びその酸付加塩の製法に関する。

本発明化合物は血管拡張作用及び血圧降下作用を有しており降圧剤及び血管拡張剤特に冠及び脳血管拡張剤として期待される新規有用な化合物である。殊に本願化合物の塩は、水に極めて易溶性である点の特徴であり、注射薬とするのに好適である。

異項環基としてはピロリジル基、ピペラジニル基、4-メチルピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリノ基、ピラゾリジニル基等が挙げられる。基 A² としてはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。

本発明の実施は化合物 (I) に対し等モルないし、過剰の化合物 (II) を通常ベンゼン、トルエン、ジオキサン等の不活性溶媒中で反応させることによつて行われる。化合物 (II) はアルカリ金属例えばナトリウムのアルコラートとして反応に供するのが好ましい。反応温度は冷却下ないし、やや加温下が通常用いられる。化合物 (III) を化合物 (I) に対して大過剰用い、かつ加温下で行つた場合は化合物 (III, B = -A²-N<R⁷/R⁶) が得やすくなる。

化合物 (III) において R⁶ が酸素原子で中断されているアルキル基又はアルカノイル基である場合は所望によりこれを一旦単離するか、あるいは反応混合物をそのまま、酸性条件下加水分解することによつて酸素原子で中断されているア

ルキル基又はアルカノイル基の脱離した化合物
(Ⅱ, R⁰=H) とすることができる。

化合物(Ⅱ)はカラムクロマトグラフィー、抽出等の通常の化学操作によつて単離精製され、所望により有機又は無機の酸の付加塩とすることができる。

(以下余白)

—ジカルボン酸ジエチルの白色結晶 370mg を得る。本品の赤外線吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトルはその構造に全く一致する。

元素分析値 (C₂₂H₂₈N₂O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	61.10	6.53	6.48
実験値	61.03	6.71	6.31

参考例 2

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチル 5g を窒素気流中無水テトラヒドロフラン 75ml に溶解し、50%油分散水素化ナトリウム 1.25g を加え室温で 10 分間かきまぜる。次いで -40°C に冷却下エトキシメチルクロリド 3ml を加え冷却浴を去り 30 分間かきまぜる。反応終了後氷酢酸 1ml を加え酢酸エチルで希釈した後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧下留去して粗製の 1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(3-

特開 昭49-108082 (3)

参考例 1

50%油分散水素化ナトリウム 193mg を無水テトラヒドロフラン 5ml に懸濁し、これに 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジエチル 1g の無水テトラヒドロフラン 7ml 溶液を加え室温でしばらくかきまぜる。この赤褐色反応液を -40~-50°C に冷却し同温度でエトキシメチルクロリド 380mg の無水テトラヒドロフラン 5ml 溶液を加え同温度で 1 時間 45 分かきまぜる。反応液に水 50ml を加え酢酸エチルで 2 回抽出する。抽出液を水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。まずヘキサン-ベンゼン(混合比 1:4)混液で溶出し、次いでベンゼン-酢酸エチル(混合比 40:1)混液を溶離液として展開する。溶出液を薄層クロマトグラフィーで追求め主フラクションの溶出液を濃縮して融点 125°C の 1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-

-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルを得る。このものをベンゼン-n-ヘキサンより再結晶して白色針状結晶 5.05g を得る。融点 85~86°C

本品の赤外線吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量分析スペクトルはその構造に全く一致する。

元素分析値 (C₂₀H₂₄N₂O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	59.40	5.98	6.93
実験値	59.62	5.87	6.98

参考例 3

2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチル 5g を窒素気流中無水テトラヒドロフラン 75ml に溶解し 50%油分散水素化ナトリウム 1.25g を加え室温で 10 分間かきまぜる。次いで -40°C に冷却下エトキシメチルクロリド 3ml を加え冷却浴を去り 30 分間かきまぜる。以下参考例 2 と同様に

処理して得られる粗生成物をベンゼン-*n*-ヘキサンより再結晶して白色針状結晶の1-エトキシメチル-4-(2-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチル 3.7gを得る。融点 130~131°C

本品の赤外線吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量分析スペクトルはその構造に全て一致する。

元素分析値 ($C_{20}H_{24}N_2O_7$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	59.40	5.98	6.93
実験値	59.56	5.93	6.86

実施例 1

2-ジメチルアミノエタノール 50ml 中にナトリウム 3.5g を加えて溶解させベンゼン 50ml を加えて得た溶液に 1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジエチル 5.0g を加え室温で 1 時間かきまぜる。反応混液を冷却し、エーテル 50

ン酸ビス(2-ジメチルアミノエチル) 1.0g を得る。融点 95~97°C

元素分析値 ($C_{28}H_{38}N_4O_7$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.22	7.39	10.80
実験値	60.25	7.38	10.50

実施例 2

2-ジメチルアミノエタノール 50ml 中にナトリウム 3.5g を加えて溶解させベンゼン 50g を加えて得た溶液に 1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジエチル 5.0g を加え室温で 40 分間かきまぜる。反応混液を減圧濃縮し残留物に氷水 20ml を加え濃塩酸を加えて酸性とする。この溶液を室温で 30 分間放置後、クロロホルム各 50ml を用いて 3 回抽出する。(抽出液を合し、クロロホルム層 A と略す。水層は水層 A と略す。)

クロロホルム層 A を水各 20ml を用いて 3 回抽出し抽出液を合し水酸化ナトリウムを加えてアルカ

特開 昭49-108082 (4)

ml 及び水 20ml を加えて充分ふりまぜエーテル層を分取する。水層はさらにエーテル各 20ml で 2 回抽出する。エーテル溶液を合し無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮する。残留物を少量の酢酸エチルに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(直径 4 cm, 高さ 28 cm)に付す。酢酸エチルを溶離液として用い酢酸エチルを展開溶媒としたシリカゲル薄層クロマトグラフィで追跡しながらはじめに得られる溶出液を集めて減圧濃縮し 1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エチル(2-ジメチルアミノエチル) 2.1g を得る。融点 90~92°C

元素分析値 ($C_{24}H_{30}N_2O_7$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.62	6.99	8.84
実験値	60.62	6.81	8.57

つづいて得られる溶出液より同様にして 1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボ

リ性とする。クロロホルム各 50ml を用いて 2 回抽出し抽出液を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた残留物を少量のアセトンに溶解しアルコール性塩酸を加えて酸性にすると、2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エチル(2-ジメチルアミノエチル)塩酸塩 1.5g を得る。

融点 126~128°C

元素分析値 ($C_{21}H_{28}N_2O_8 \cdot Cl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	55.57	6.22	9.26	7.81
実験値	55.54	6.31	9.08	7.66

水層 A に水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性としクロロホルム各 20ml で 3 回抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ビス(2-ジメチルアミノエチル) 1.7g を得る。

本品を少量のクロロホルムに溶解し、アルコール性塩酸を加えて酸性にすると、融点 248°C (分

解点)を示す二塩酸塩が得られる。

元素分析値 ($C_{22}H_{24}N_4O_8$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
理論値	51.79	6.42	10.50	13.29
実験値	51.67	6.60	10.39	13.09

同様な方法により出発物として1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(2又は3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチル及び対応するアミノアルカノールとを用い以下の化合物を得た。

- a 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸メチル(2-ジメチルアミノエチル)融点110~114°C
- b 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸メチル(2-ピロリジノエチル)塩酸塩
融点194~197°C
- c 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸メチル(1-メチル-2-ジメチルアミノエチル)

まぜる。反応混液を冷却し、エーテル50ml及び水20mlを加えて、充分ふりまぜた後エーテル層を分取する。水層はさらにエーテル各20mlで2回抽出する。エーテル層を合し無水硫酸マグネシウムで乾燥後エーテルを減圧留去する。残留物を少量の酢酸エチルに溶解しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(直径2cm, 高さ22cm)に付す。酢酸エチルを溶離液として用い、酢酸エチルを展開溶媒とした薄層クロマトグラフィーで追跡しながらはじめに得られる溶出液を集めて減圧濃縮し、1, 2, 6-トリメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エチル(2-ジメチルアミノエチル)0.8gを得る。

本品を常法により塩酸塩としたものは融点158~160°C(分解点)を示す。

元素分析値 ($C_{22}H_{24}N_4O_8$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)
理論値	56.47	6.46	8.98	7.58
実験値	56.20	6.57	8.71	7.35

塩酸塩融点225~228°C

- d 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸メチル(3-ジメチルアミノプロピル)塩酸塩融点228~231°C
- e 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸メチル(1-メチル-2-ジメチルアミノエチル)塩酸塩融点265~270°C(分解点)
- f 2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸メチル(2-ジメチルアミノエチル)融点112°C, 塩酸塩融点211~212°C(分解点)

実施例3

1, 2, 6-トリメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジエチル1.4gを、2-ジメチルアミノエタノール15ml中にナトリウム1.0gを加えて溶解させ、ベンゼン15mlを加えて得た溶液に加え、室温で1時間かき

つづいて得られる溶出液より同様にして、1, 2, 6-トリメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ビス(2-ジメチルアミノエチル)二塩酸塩を得る。
融点198~200°C(分解点)
77~79°C

元素分析値 ($C_{24}H_{28}N_4O_8$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.74	7.22	11.81

実験値 60.51 7.18 11.90
このものの塩酸塩の融点は198~200°C(分解点)である。
同様な方法で出発物として1, 2, 6-トリメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジエチルを用いて、1, 2, 6-トリメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エチル(2-ジメチルアミノエチル)塩酸塩を得る。

代理人 佐々木 晃一



5. 添付書類の目録

特開 昭49-108082 (6)

- | | |
|----------|-----|
| (1) 明細書 | 1 通 |
| (2) 願書副本 | 1 通 |
| (3) 委任状 | 1 通 |

6. 前記以外の発明者

発明者

住所 東京都文京区千石^{チイシ}2丁目19番1の502号

氏名 村上^{ムラカミ} 増雄^{マサユキ}

特許法第17条の2による補正の掲載
昭和 48 年特許願第 20423 号(特開昭
48-108022 号 昭和 49 年 10 月 14 日
発行公開特許公報 48-108/ 号掲載) につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

Int. Cl.	識別 記号	庁内整理番号
007D211/90 11 A61K 31/244	ABR	7128 40

手 続 補 正 書

昭和 55 年 2 月 12 日

特許庁長官 川 原 能 雄 殿

1. 事件の表示 昭和 48 年特許願第 20423 号
2. 発明の名称
新規 1,4-ジヒドロピリジン誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番地 1

名 称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 小 島 政 夫

4. 代 理 人

住 所 東京都板橋区小豆沢 1 丁目 1 番 8 号

山之内製薬株式会社 特許部

氏 名 (0067) 佐々木 晃 一

-1-

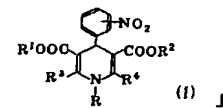
5. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」及び「発明の詳細な説
明」の欄

6. 補正の内容

(1) 特許請求の範囲を別紙の通り訂正する。

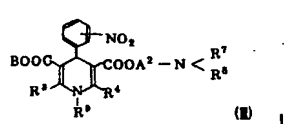
(2) 明細書第 3 頁の一般式 (I) を次のように訂正する。



(3) 同第 3 頁 3 行～13 行の「(式中 R は酸素原子で中
断されることもあるアルキル基……-CH=N-基を意味
する。以下同様)」を「(式中 R は酸素原子で中断さ
れることもあるアルキル基を、R¹、R²、R³ および R⁴
は同一又は異ってアルキル基を意味する。以下同様)」
に訂正する。

(4) 同第 3 頁下から 3 行～第 4 頁 1 行の「式中 R¹ は水素
原子、アルキル基、……異項置基を形成してもよい。」
を「式中 R¹ はアルキル基、アリール基又はアラルキル
基を、R² はアルキル基を意味する。但し R¹ と R² とは
窒素原子と共にピロリジニル基又はピベリジニル基を形
成してもよい。」に訂正する。

- (5) 同第 4 頁の一般式(Ⅷ)を次のように訂正する。



- (6) 同第 4 頁 11 行～12 行、第 6 頁下から 4 行および第 7 頁 1 行の「又はアルカノイル基」を削除する。
- (7) 同第 5 頁 5 行～6 行の「アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等のアシル基等」を削除する。
- (8) 同第 5 頁 10 行～15 行の「基 R¹ 及び R² としては同一又は異って水素原子、シアノ基、……又はアジド基等が挙げられる。」を削除する。
- (9) 同第 5 頁下から 4 行の「インプロピル基等が」の後に「, R³ の」を、下から 3 行の「フェニル基が」の後に「,」を夫々挿入する。
- (10) 同第 5 頁最終行～第 6 頁 4 行の「R¹ と R² とが酸素原子と一体となって……ピラゾリジニル基等が挙げられる。」を削除する。
- (11) 同第 10 頁の下から 6 行の「ジカルボン酸ジメチ」を「ジカルボン酸ジメ」に訂正する。

-4-

で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル 5 ml を加えて放置すると、2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸メチル(N-ベンジル-N-メチルアミノエチル)塩酸塩 300 mg を得る。このものをアセトンより再結晶すると融点 170℃ の結晶を得る。

元素分析値 (C₂₈H₃₀N₆O₈ 2.00 として)

	C 例	H 例	N 例
理論値	60.52	5.86	8.14
実験値	60.31	5.84	7.82

以上

- (12) 同第 15 頁 4 行～13 行の「融点 110～114℃」の 4 字を削除前に「塩酸塩」を挿入する。

- (13) 同第 18 頁末尾の代理人名の前行を改めて次の実施例 4 を挿入する。

「実施例 4」

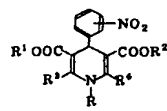
N-ベンジル-N-メチルアミノエチル 1 ml をベンゼン 4 ml に溶かし、室温で 60% 油性水素化ナトリウム 300 mg を加え 30 分間かきまぜる。この溶液に 1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルエステル 800 mg を加え室温で 2 時間かきまぜる。反応終了後溶媒を蒸去し、クロロホルム：アセトン (8：1) を溶離液とするカラムクロマトグラフィーにより 1-エトキシメチル-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸メチル(N-ベンジル-N-メチルアミノエチル) 400 mg を得る。このものに水 5 ml とジオキサン 2 ml の混液を加え、さらに濃塩酸 1 ml を加えて室温で 1 時間かきまぜた後クロロホルム 10 ml で 2 回抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウム

-5-

別 紙

2. 特許請求の範囲

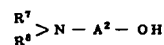
1. 一般式



(式中 R は酸素原子で中断されることもあるアルキル基を、R¹, R², R³ および R⁴ は同一又は異ってアルキル基を意味する。以下同様)

で示される 1,4-ジヒドロピリジン誘導体と

一般式

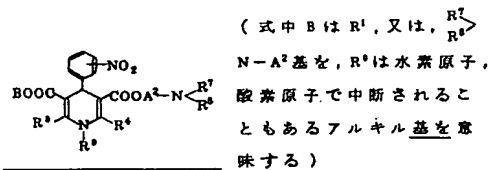


(式中 R⁷ はアルキル基、アリール基又はアラールキル基を、R⁸ はアルキル基を意味する。但し、R⁷ と R⁸ とは酸素原子と共にピロリジニル基又はビペリリル基を形成してもよい。A² は直鎖又は分岐状アルキレン基を意味する。以下同様)

で示されるアミノアルコールと反応させ、ついで所望により酸性加水分解させることを特徴とする

-7-

一般式



で示される 1,4-ジヒドロピリジン誘導体及びその
 酸付加塩の製法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.